

Preparation and characterization of bio-adhesive Metformin Hydrochloride tablets (model drug)

Dr. Lama AL-Haushey*
Yousef Suliman**

(Received 26 / 9 / 2021. Accepted 9 / 11 / 2021)

□ ABSTRACT □

The aim of this study was to prepare bio-adhesive tablets containing a model drug (eq. Metformin Hydrochloride) and to study the effect of bio-adhesive excipients on the properties of the prepared tablets. Matrix tablets were prepared by compression after wet granulation method using carbopol 940p, sodium alginate and croscarmellose sodium as bio-adhesive polymers. The properties of granules as flowability and residual moisture and the properties of tablets (in terms of hardness, friability, weight uniformity, content uniformity, swelling index, ex vivo bio-adhesive time and strength and In vitro drug release) were evaluated. The results showed that the combination between carbopol 940p and sodium alginate (F3) achieved the longest bioadhesion time (>9hrs) and longest drug release (11hrs). Drug release kinetics showed that drug release mechanism was to be zero order in most formulations. The results also showed that an increase of carbopol 940p amount led to an increase in bio-adhesion strength, bio-adhesion time and swelling index.

Keywords: Metformin hydrochloride, Bio-adhesion, Carbopol 940p, Sodium Alginate, Croscarmellose Sodium.

*Postgraduate student – Industrial pharmacy - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia – Syria.yousef.s9426@gmail.com

**Assistant Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia – Syria.lamaalhaushey@yahoo.fr

تحضير وتقييم مضغوطات لصوقة حيوية حاوية الميتفورمين هيدروكلورايد (مادة فعالة نموذج)

د. لى الهوشي*

يوسف سليمان**

(تاريخ الإيداع 26 / 9 / 2021. قُبل للنشر في 9 / 11 / 2021)

□ ملخص □

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحضير مضغوطات لصوقة حيوية لمادة فعالة نموذج (الميتفورمين هيدروكلورايد) ودراسة تأثير السواغات للصوقة حيوية على خصائص المضغوطات المحضرة. تم تحضير المضغوطات القالبية بالضغط بعد التحثير الرطب باستخدام الكاربوبول 940p، الجينات الصوديوم وكروس كارميلوز الصوديوم كبوليمرات لصوقة حيوية. فُيتم الخصائص المختلفة للحثيرات قبل الضغط (من حيث الانسيابية والرطوبة المتبقية) وكذلك خصائص المضغوطات من حيث القساوة، الهشاشة، تجانس الوزن، تجانس المحتوى، منسب الانتباج، قوة وزمن الالتصاق الحيوي وتحرر الدواء في الزجاج.

أظهرت النتائج أن المشاركة بين الكاربوبول 940p والجينات الصوديوم في الصيغة F3 حققت زمن التصاق حيوي <9 ساعات كما حققت أطول تحرر للمادة الدوائية (11 ساعة)، وكانت حركية الدواء وفق الرتبة صفر في أغلب الصيغ. كما أظهرت النتائج أن زيادة كمية الكاربوبول 940p تؤدي إلى زيادة قوة الالتصاق الحيوي وزمن الالتصاق الحيوي ومنسب الانتباج.

الكلمات المفتاحية: الميتفورمين هيدروكلورايد، الالتصاق الحيوي، الكاربوبول 940p، الجينات الصوديوم، كروس كارميلوز الصوديوم.

* أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. lamaalhaushey@yahoo.fr

** طالب دراسات عليا - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. yousef.s9426@gmail.com

مقدمة

يعد الطريق الفموي من أكثر طرق الاستخدام شيوعاً [2,1]، وتشمل مزايا هذا الطريق سهولة التناول، والكلفة القليلة، إضافة إلى مرونة صياغة الشكل الصيدلاني والمطاوعة الجيدة من قبل المريض [4,3]. تعد الأشكال الصيدلانية التقليدية مثل المضغوطات والكبسولات من بين الأشكال الفموية التي تمتلك قبولاً يصل إلى 50-60% من بين جميع الأشكال الصيدلانية [5,4]، إلا أن الأشكال التقليدية الفموية تبدي العديد من المشاكل والتي تتمثل بالمطاوعة الضعيفة من قبل المريض وذلك بسبب الحاجة إلى تكرار الجرعات بفواصل زمنية منتظمة خاصة للأدوية ذات العمر النصفى القصير إضافة إلى التذبذبات في التراكيز البلازمية والتي قد تسبب تراكيز تحت علاجية أو فوق علاجية خاصة في حال إعطاء الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق [7,6].

تم تطوير أنظمة إيصال دواء معدلة التحرر والتي تحقق العديد من المزايا أهمها التحكم بمعدل تحرر الدواء، وإطالة مدة التأثير العلاجي وتقليل حجم وتكرار الجرعات و/أو توجيه الدواء نحو نسيج محدد، وبالتالي فإن أنظمة إيطاء الدواء معدلة التحرر تحقق الفعالية والأمان العلاجي إضافة إلى دورها في تحسين مطاوعة المريض [4,2].

منذ سبعينيات القرن الماضي ظهر مفهوم الالتصاق الحيوي والذي قدم تطبيقات جيدة في إطالة تحرر المادة الفعالة بالإضافة إلى التحرر المضبوط للدواء، كما قدم ميزات إضافية عن باقي الأشكال مطولة التحرر حيث أن إيطاء الدواء عن طريق الالتصاق الحيوي يوفر امتصاصاً أفضل بالإضافة لتحسين التوافر الحيوي للكثير من الأدوية بسبب مساحة السطح الكبيرة للامتصاص، غزارة تدفق الدم في التجاويف المخاطية، وتجنب المرور الكبدي الأول والأنزيمات المعدية المعوية [8]. من الميزات الإضافية أيضاً للالتصاق الحيوي هي تعدد طرق تطبيقه فيمكن تحقيق الالتصاق الحيوي مع مواقع مختلفة من الجسم: الالتصاق الشدقي (Buccal) - المعدي (Gastric) - المهبطي (Vaginal) - الأنفي (Nasal) - العيني (Ocular) والمستقيمي (Rectal) مما يوفر طرق إيطاء مختلفة للدواء وسرعة في العلاج وخاصة في حالة الإصابات الموضعية [9].

يعد الالتصاق المعدي من الطرق المفضلة لإيطاء الكثير من الأدوية التي تحقق امتصاصاً عظمياً في المعدة، أو الأدوية الموجهة للإصابات المعدية الموضعية كالقرحة الهضمية أو للأدوية ذات التوافر الحيوي المنخفض وذات مناطق الامتصاص الصغيرة نسبياً في الأمعاء الدقيقة، حيث يوفر الالتصاق المعدي توصيل الدواء إلى المعدة ومن ثم إطلاق الدواء بشكل مضبوط ومستدام وبالتالي توفر كميات قليلة من الدواء بدون انقطاع إلى موقع الامتصاص المحدد ضمن الجهاز الهضمي، وبالتالي تحقيق امتصاص عظمي مع إمكانية تقليل الجرعة الدوائية والتأثيرات الجانبية وضبط التراكيز البلازمية [10].

يعد الميتفورمين هيدروكلورايد من خافضات السكر الفموية (Oral hypoglycemic drugs) وهو من زمرة البيغوانيد، وهو خط العلاج الأول لمرضى السكري من النمط الثاني وخاصة الأشخاص الذين يعانون من زيادة في الوزن كما أنه يستخدم في علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات. توافره الحيوي 50-60% وعمره النصفى 2-6 ساعات. يمتص ببطء وبشكل غير كامل من الجهاز الهضمي ويعد الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة القريب من المعدة المكان المخصص لامتصاصه مما دفع إلى ضرورة تطوير أشكال صيدلانية مطولة التأثير يمكنها الاحتفاظ به في المعدة من أجل تحقيق الامتصاص الأفضل له وهذا ما شجع على اختياره لكي يصمم بشكل مضغوطات لصوقية حيوية [11,12,13].

أهمية البحث وأهدافه

يهدف البحث إلى تحضير مضغوطات لصوقة حيوية حاوية على الميتفورمين هيدروكلورايد كمادة فعالة نموذج بهدف إطالة تأثيره، ومراقبة هذه المضغوطات من حيث الفحوص الروتينية والفحوص الخاصة بالالتصاق الحيوي. ومن هنا تكمن أهمية البحث في إطالة تحرر الميتفورمين هيدروكلورايد الذي يبدي مشاكل في امتصاصه وتوافره الحيوي عن طريق زيادة احتباسه في المعدة وتحرره ببطء، وبالتالي إمكانية تحقيق امتصاص أعظمي وبالتالي تحسين توافره الحيوي وذلك بواسطة تقنية غير مدروسة بعد في مخبرنا وهي الالتصاق الحيوي.

طرائق البحث ومواده

1. المواد

الميتفورمين هيدروكلورايد (شركة بركات للصناعات الدوائية)، شمعات المغنيزيوم (S D Fine-India)، الجينات الصوديوم (Mumbai-India)، الوقاء HCL (La jota-Barcelona-Spain)، الكاربوبول 940p، كروس كارميلوز الصوديوم.

2. الطرائق

1،2. تحضير المحلول الحمضي pH 1.2

تم تحضير المحلول بإضافة 8.28 مل من HCL كثافته 1.19 غ/مل، تركيزه 37%، (الوزن الجزيئي لـ HCL = 36.46 غ/مول) الى اللون معايرة سعة 1000 مل يحتوي كمية من الماء المقطر، وبعد القيام بالمزج الجيد تم إكمال الحجم بالماء المقطر الى خط العيار ومن ثم ضبط درجة الحموضة (pH) المحلول عند 1.2 باستخدام مقياس pH (Jenway 3510/UK).

2،2. تحضير المضغوطات الحاوية على الميتفورمين هيدروكلورايد

حضرت المضغوطات للصوقة حيوية بالضغط بعد التحنير الرطب حيث تم مزج مكونات الطور الداخلي (الميتفورمين هيدروكلورايد، البوليمرات للصوقة حيوية)، ثم أضيفت كمية مناسبة من الماء (العامل الرابط)، ومزجت المكونات حتى الحصول على عجينة قابلة للتحنير. تم التحنير باستخدام المحثرة الهزازة (Erweka AR 401/Germany)، جففت الحثيرات الناتجة في الفرن (Carbolite/UK) بدرجة حرارة 60°م لمدة 3 ساعات، وتمت مجانسة الأبعاد، وأضيف الطور الخارجي المكون من شمعات المغنيزيوم 1% (مزلق) من وزن الحثيرات الجافة، وتم الضغط باستخدام آلة الضغط (Wick und Schaefer PR1/Austria). بعد سلسلة من التجارب المبدئية تم التوصل الى صيغ المضغوطات المبينة في الجدول رقم 1.

الجدول (1): تركيب صبغ المضغوطات المختلفة الحاوية على المينفورمين هيدروكلورايد

المكون الصيغة	المينفورمين هيدروكلورايد (mg)	الكاربوبول 940P (mg)	الجينات الصوديوم (mg)	كروس كارميلوز الصوديوم (mg)	شمعات المغنيزيوم (mg)	الوزن الكلي (mg)
F1	250	150	-	-	4	404
F2	250	75	75	-	4	404
F3	250	100	50	-	4	404
F4	250	-	150	-	4	404
F5	250	100	-	50	4	404
F6	250	100	25	25	4	404
F7	300	50	50	-	4	404
F8	300	75	25	-	4	404

ملاحظة: في الصيغتين F7 و F8 تم زيادة كمية المينفورمين هيدروكلورايد على حساب كمية السواغات اللصوقة حيويةً وذلك للحفاظ على وزن المضغوطة ~ 404 mg (تلافياً لحدوث متغيرات أخرى) وبالتالي فإن أي تفسير يخص كمية المينفورمين هيدروكلورايد سيفسر بالضرورة نتيجة نقص كمية السواغات اللصوقة حيويةً.

3.2. الاختبارات المجراة على الحثيرات

1.3.2. قياس انسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات [14-15]

أجريت على الحثيرات المعدة للضغط مجموعة من الفحوص تتضمن الكثافة الظاهرية Low Bulk Density وكثافة الريت Tapped Bulk Density باستخدام جهاز تحديد الكثافة (Mat/Switzerland sotax – tap density) و Carr's Index وفق 315 (tester(USP)-TD2V230) وتم حساب معامل هوسنر Hausner's Ratio ومنسب كار Carr's Index وفق ما يلي:

$$\text{الكثافة الظاهرية (LBD)} = (\text{وزن الحثيرات/حجمها})$$

$$\text{كثافة الريت (TBD)} = (\text{وزن الحثيرات} / \text{حجمها بعد الريت})$$

$$\text{Hausner ratio} = \text{TBD/LBD}$$

$$\text{Carr's Index \%} = [(\text{TBD-LBD})/\text{TBD}] * 100$$

تعتبر الحثيرات ذات انسيابية وقابلية انضغاط مناسبة إذا كانت قيمة معامل هوسنر أقل من 1.25 وقيمة منسب كار أقل من 25%. تم إجراء هذا الاختبار على الحثيرات قبل وبعد إضافة المزلق، وتم إعادة الاختبار ثلاث مرات.

2.3.2. تحديد رطوبة الحثيرات [15-16]

تلعب نسبة الرطوبة المتبقية في الحثيرات دوراً هاماً في ثباته المواد الفعالة إضافة إلى أن المضغوطات يجب أن تحتفظ بنسبة من الرطوبة ضرورية لعملية الضغط، حيث تؤثر نسبة الرطوبة المتبقية في الحثيرات على قوة وسرعة الضغط، وبالتالي تؤثر على الخصائص الميكانيكية للمضغوطات المحضرة. تم تحديد الرطوبة المتبقية باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء (Kern RH 120-3/Germany) حيث يتم الوصول على النسبة المئوية للرطوبة بشكل مباشر.

4.2. الاختبارات المجراة على المضغوطات [15]

بعد ضغط الحثيرات تم فحص المضغوطات عيانياً للتأكد من عدم وجود عيوب ظاهرة كالشقوق، كما خضعت المضغوطات لعدد من الفحوص الروتينية: القساوة، الهشاشة (يفترض أن تكون أقل من 1%)، فحص تجانس الوزن، فحص تجانس المحتوى (يجب أن تحتوي المضغوطات على 85-115% من المادة الفعالة).

1,4,2. منسب الانتباج المئوي (SI) Swelling Index

يشير سلوك الانتباج إلى معدل امتصاص المضغوطات للماء من وسط الانحلال ومن ثم انتباجها. تم تحديد منسب الانتباج حسب الطريقة التي اتبعها الباحث Pranjal وزملاؤه^[17] وذلك من خلال قياس التغير في وزن المضغوطات اللصوقة حيويًا المحضرة خلال الزمن، حيث تم وزن ثلاث مضغوطات من كل صيغة محضرة، ثم وضعت في طبق بترتي يحوي 25 مل من HCL (0.1N). تم وزن المضغوطات بعد 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12 ساعة وتجفيف الماء بواسطة ورق ترشيح ثم حساب منسب الانتباج (SI) Swelling Index كما يلي:

$$SI = [(M_t - M_0) / M_0] * 100$$

حيث SI: منسب الانتباج، M_t : وزن المضغوطة بعد الزمن t ، M_0 : وزن المضغوطة في الزمن 0.

عبر عن النتائج السابقة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري (n=3)

2,4,2. زمن الالتصاق الحيوي (المخاطي) Mucoadhesion Time

أجري تحديد زمن الالتصاق الحيوي بالاعتماد على طريقة Gopika وزملائه باستخدام جهاز التفنت (Erweka ZT 52/Germany)^[18] مع إجراء بعض التعديلات، حيث تم اخذ قطعة من الغشاء المخاطي لمعدة خروف مباشرة بعد عملية الذبح، وحفظها خلال النقل في وسط حمضي من حمض كلور الماء (0.1N) وتم اجراء فحص زمن الالتصاق الحيوي بعد ساعتين كحد أقصى من ذبح الخروف.

لإجراء اختبار زمن الالتصاق الحيوي تم تثبيت القطعة من الغشاء المخاطي على حامل زجاجي وترطيب الغشاء المخاطي بوسط حمضي من حمض كلور الماء (0.1N) ومن ثم وضعت المضغوطة اللصوقة حيويًا على تماس مع الغشاء المخاطي مع تطبيق قوة بطرف الاصبع لتحقيق الالتصاق ولمحاكاة الحركة المعدية، ثم نقل الحامل المثبت عليه الغشاء المخاطي والمضغوطة الملتصقة ووضعه بجهاز التفنت الحاوي على وسط حمضي من حمض كلور الماء (0.1N) وبدرجة حرارة 37 ± 0.5 درجة مئوية (الشكل 1) ومراقبة الزمن اللازم لانفصال المضغوطة عن الغشاء المخاطي.

عبر عن النتائج السابقة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري (n=3)



الشكل (1): تحديد زمن الالتصاق الحيوي للمضغوطات للصوقية حيوية في جهاز التفتت

3.4.2. قوة الالتصاق الحيوي Mucoadhesive Strength

حددت قوة الالتصاق الحيوي حسب البروتوكول الذي قام به Gopika وزملائه [18] و Mohit وزملائه [19]. في هذه الطرائق تبقى الشروط السابقة المبينة في تحديد زمن الالتصاق الحيوي نفسها حيث تم اجراء الاختبار بتثبيت القطعة من الغشاء المخاطي على حامل ووضعها في وسط حمضي من حمض كلور الماء (0.1N) وبدرجة حرارة 37 ± 0.5 درجة مئوية، وتم استخدام ميزان حساس ذو كفتين (حساسية الميزان من رتبة 1غرام). تم تثبيت المضغوطة بواسطة لاصق على الوجه السفلي لإحدى كفتي الميزان، وتم تعديل وزن المضغوطة على الكفة الاخرى من الميزان باستخدام اوزان محددة. وضع بيشران فارغان على كفتي الميزان، وعدل التوازن بحيث يتم تحقيق تماس بين المضغوطة الملتصقة على الوجه السفلي لكفة الميزان مع الغشاء المخاطي المثبت على حامل والموجود في وسط حمضي من حمض كلور الماء (0.1N) وبدرجة حرارة 37 ± 0.5 درجة مئوية وذلك للحفاظ على الغشاء المخاطي رطباً، وتم تحميل وزن فوق كفة الميزان مقداره 20 غرام لمدة 10 دقائق [19] لتحقيق التماس مع الغشاء المخاطي ولمحاكاة التقلصات المعدية التي تحصل في جسم الانسان، ثم أُزيل الوزن الخاص لتحقيق الالتصاق وأضيف الماء بالتدريج إلى البيشر الموجود على الكفة الاخرى من الميزان حتى انفصلت المضغوطة عن الغشاء المخاطي. سُجل وزن الماء اللازم لفصل المضغوطة عن الغشاء المخاطي ثم تم حساب قوة الالتصاق الحيوي من القانون التالي:

$$\text{قوة الالتصاق (نيوتن)} = \text{قوة الالتصاق المخاطي} / 1000 * 9.81$$

$$\text{قوة الرابطة (نيوتن / م}^2\text{)} = \text{قوة الالتصاق} / \text{مساحة سطح المضغوطة}$$

عبر عن النتائج السابقة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري (n=3)

4.4,2. اختبار الانحلال في الزجاج In-vitro dissolution test

تم إجراء اختبار الانحلال باستخدام جهاز الانحلال بطريقة المجداف (Erweka DT 600/ Germany) حيث كانت سرعة الدوران 100 دورة/دقيقة عند درجة حرارة 37 ± 0.5 درجة مئوية في وسط يحتوي 900 مل من حمض كلور الماء (0.1N)، $pH = 1.2$ [12] (المحاكي لوسط مكوث المضغوطات اللصوقة حيويًا في المعدة).
أجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل صيغة وتم سحب عينات (5مل) بفواصل زمنية ثابتة (كل ساعة) مع التعويض بـ 5 مل من وسط يحتوي على السواغات بدون مادة فعالة، وتم ترشيح العينات باستخدام مرشح ميكرونية، قيست امتصاصية الميتفورمين هيدروكلورايد في العينات المسحوبة بمقياس الطيف الضوئي (Jasco V-530/vis spectrophotometer/Japan) عند طول موجة 236.5 نانومتر، وتعوض الامتصاصية في المعادلة التالية فنحصل على الكمية المتحررة:

$$y = 0.0112x + 0.0016$$

$$R^2 = 0.9984$$

5.4,2. دراسة نماذج حركيات التحرر للصيغ المحضرة في الزجاج In-vitro drug release kinetic studies

تعد النماذج الرياضية أداة مهمة لتصميم المستحضرات الصيدلانية وتقييم عمليات تحرر الدواء في الزجاج وفي الجسم الحي. تم تحليل نتائج تحرر الميتفورمين هيدروكلورايد من المضغوطات اللصوقة حيويًا وفق كل من الرتبة صفر ($Q_t = K_0$)، الرتبة الأولى ($\log Q_t = \log Q_0 + kt/2.303$)، نموذج Higuchi ($Q = K_H \sqrt{t}$)، ونموذج Korsmeyer–Peppas ($M_t/M_\infty = Kt^n$)، حيث تستخدم n لتوصيف التحرر وفق ما يلي:
 $n \leq 0.45$ تشير إلى ضبط التحرر بالانتشار، أما عندما $0.45 < n < 0.89$ يتحرر الدواء وفق آلية الانتشار واسترخاء سلاسل البوليمر، وعندما $n \geq 0.89$ يكون تحرر الدواء عائد إلى تآكل سلاسل البوليمر.

5.2. التحليل الإحصائي Statistical Analysis

حللت النتائج إحصائياً بإجراء اختبار Student (Excel 2013) وقد أُعتبرت النتائج ذات أهمية إحصائية أو دلالة معنوية إذا كانت قيمة t -value أصغر أو تساوي 0.05.

النتائج والمناقشة**1. الاختبارات المجرأة على الحثيرات****1.1. قياس انسيابية وقابلية انضغاط الحثيرات**

يوضح الجدول 2 نتائج فحوص الانسيابية للحثيرات المحضرة.

الجدول (2): نتائج اختبارات كثافة الحثيرات (المتوسط \pm الانحراف المعياري) (n=3)

الصيغة	LBD	TBD	Hausner ratio	(%)CI
F1 قبل التزليق	0.304 \pm 0.004	0.393 \pm 0.002	1.291 \pm 0.014	22.551 \pm 0.906
F1 بعد التزليق	0.311 \pm 0.004	0.377 \pm 0.001	1.210 \pm 0.021	17.326 \pm 1.494
F2 قبل التزليق	0.384 \pm 0.003	0.452 \pm 0.004	1.178 \pm 0.021	15.024 \pm 1.497
F2 بعد التزليق	0.393 \pm 0.005	0.446 \pm 0.007	1.134 \pm 0.01	11.805 \pm 0.856
F3 قبل التزليق	0.425 \pm 0.004	0.498 \pm 0.006	1.170 \pm 0.015	14.528 \pm 1.141
F3 بعد التزليق	0.434 \pm 0.004	0.489 \pm 0.004	1.126 \pm 0.016	11.195 \pm 0.231
F4 قبل التزليق	0.325 \pm 0.001	0.400 \pm 0.003	1.230 \pm 0.006	18.704 \pm 0.431
F4 بعد التزليق	0.332 \pm 0.001	0.394 \pm 0.005	1.188 \pm 0.022	15.763 \pm 1.528
F5 قبل التزليق	0.352 \pm 0.003	0.415 \pm 0.002	1.179 \pm 0.004	15.240 \pm 0.325
F5 بعد التزليق	0.363 \pm 0.003	0.409 \pm 0.003	1.126 \pm 0.012	11.204 \pm 0.991
F6 قبل التزليق	0.344 \pm 0.002	0.404 \pm 0.001	1.171 \pm 0.014	14.628 \pm 1.043
F6 بعد التزليق	0.350 \pm 0.002	0.402 \pm 0.002	1.147 \pm 0.010	12.847 \pm 0.827
F7 قبل التزليق	0.392 \pm 0.003	0.481 \pm 0.002	1.228 \pm 0.009	18.613 \pm 0.616
F7 بعد التزليق	0.398 \pm 0.004	0.463 \pm 0.003	1.162 \pm 0.014	13.923 \pm 1.039
F8 قبل التزليق	0.444 \pm 0.004	0.519 \pm 0.005	1.169 \pm 0.022	14.391 \pm 1.252
F8 بعد التزليق	0.458 \pm 0.002	0.515 \pm 0.001	1.124 \pm 0.002	11.064 \pm 0.231

تبين النتائج أن حثيرات جميع الصيغ تتمتع بانسيابية جيدة حيث كانت قيم معامل هوسنر لجميع الصيغ قبل إضافة المزلقات أصغر من 1.3 أما قيم منسب كار فكانت بين (22.551-14.391%)، وبالتالي انسيابية الحثيرات كانت بين الجيدة والمتوسطة.

لوحظ بعد إضافة المزلقات أن قيم منسب كار تحسنت وتراوحت بين (17.326-11.064%) وهذا يشير أيضاً أن جميع الحثيرات أصبحت تتمتع بانسيابية جيدة بعد التزليق (قيم معامل هوسنر >1.21)، وبالتالي إضافة المزلقات حسنت انسيابية الحثيرات وقابليتها للانضغاط [15].

2.1. تحديد رطوبة الحثيرات

طبق الاختبار على ثلاث عينات من الحثيرات بواسطة جهاز تحديد الرطوبة IR فتم الحصول على النتائج التالية كما هو موضح في الجدول 3 وقد تراوحت قيم الرطوبة المتبقية بين 3.193-5.893% وتعد هذه القيم مناسبة لعملية الضغط [15].

الجدول (3): نتائج اختبار رطوبة الحثيرات (المتوسط \pm الانحراف المعياري) (n=3)

الصيغة	الرطوبة المتبقية في الحثيرات % (M \pm SD)
F1	4.036 \pm 0.752
F2	5.14 \pm 0.076
F3	4.87 \pm 0.397
F4	3.193 \pm 1.13
F5	5.336 \pm 0.2

5.893 ± 0.362	F6
4.326 ± 0.508	F7
4.463 0.436	F8

2. الاختبارات المجراة على المضغوطات

أظهرت جميع الصيغ المحضرة وجود تجانس في المظهر الخارجي وعدم وجود أي بقع على سطح المضغوطة، كما لم يلاحظ وجود أي تفلع في المضغوطات أو ثقب في سطحها، وبالتالي فهي مقبولة من ناحية المظهر الخارجي. يوضح الجدول رقم 4 نتائج الاختبارات الميكانيكية (القساوة والهشاشة) حيث تراوحت قيمة الهشاشة بين 0.37% و 0.72%، وبالتالي أبدت المضغوطات مواصفات دستورية مقبولة حيث كانت الهشاشة لجميع الصيغ أقل من 1%^[14] وقساوة المضغوطات تراوحت بين 9.38 و 25.4 كيلو باسكال.

كانت نتائج اختبار تجانس الوزن مقبولة دستورياً حيث يوضح الجدول 4 نتائج هذا الاختبار لجميع الصيغ ويظهر كذلك القيمة الأكبر لانحراف وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي من أجل كل صيغة، وكانت أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي هي 3.394% (أصغر من 5%)^[14].

وكذلك الأمر بالنسبة لاختبار تجانس المحتوى حيث كان محتوى جميع المضغوطات ضمن المجال 85-115% وكانت قيمة AV (Acceptance Value) حسب دستور الأدوية الأوروبي أقل من 15^[14].

الجدول (4): نتائج الاختبارات الميكانيكية وتجانس الوزن والمحتوى لمضغوطات الميتفورمين للصيغة حيويًا المحضرة وفق الصيغ المختلفة

الصيغة	الهشاشة (%) n=10	القساوة (KP) (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) n=10	الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة (ملغ)	أكبر قيمة لـ [(فرق وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي) / الوزن الوسطي] * 100 (%)	قيمة القبول AV
F1	0.64	25.4 ± 0.62	404.325	3.394	9.14
F2	0.51	18.26 ± 0.3	402.4	3.330	7.79
F3	0.72	21.61 ± 0.35	401.715	2.394	10.54
F4	0.42	16.41 ± 0.44	401.205	2.341	7.46
F5	0.5	9.38 ± 0.27	401.76	1.632	14.07
F6	0.7	12.3 ± 0.31	403.3	2.281	13.49
F7	0.49	13.99 ± 0.68	403.805	3.220	6.5
F8	0.37	15.09 ± 0.49	402.895	3.175	7.56

1,2. منسب الانتباج المنوي (SI) Swelling Index

يبين الجدول رقم 5 نتائج اختبار منسب الانتباج على الصيغ المحضرة حيث تراوح بين 37.06% - 471.01%.

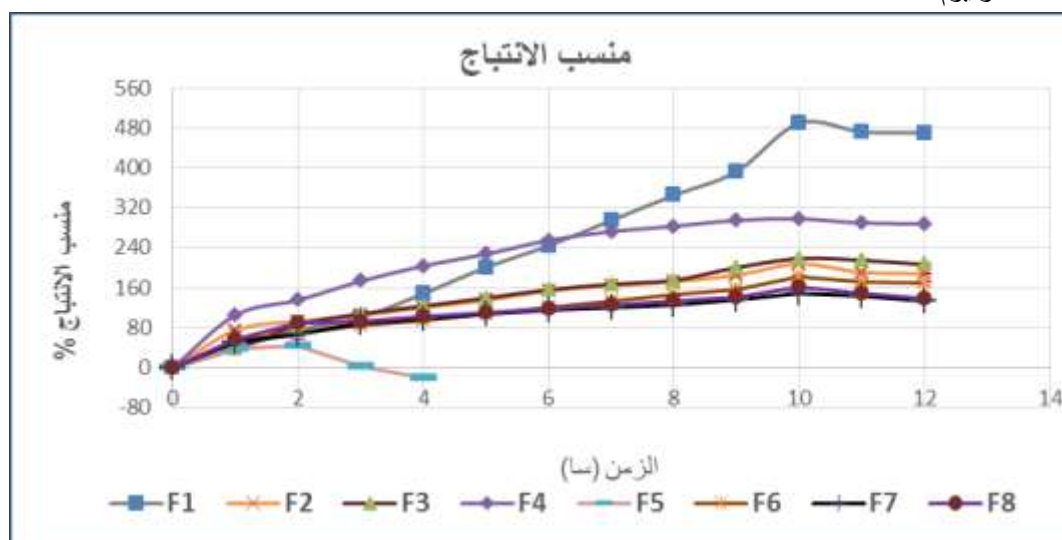
أظهرت النتائج زيادة كبيرة في منسب الانتباج مع مرور الزمن، وزيادة وزن وحجم مضغوطات الصيغ المحضرة (باستثناء الصيغة F5) كما هو موضح في الشكل رقم 2.

الجدول (5): منسب الانتباج المنوي (M ± SD) لمضغوطات الميتفورمين للصيغة حيويًا المحضرة وفق الصيغ المختلفة (n=3)

الصيغة	F8 (%) C 75 mg Alg Na 25 mg	F7 (%) C 50 mg Alg Na 50 mg	F6 (%) C 100 mg CC Na 25 mg Alg Na 25 mg	F5 (%) C 100 mg CC Na 50 mg	F4 (%) Alg Na 150 mg	F3 (%) C 100 mg Alg Na 50 mg	F2 (%) C 75 mg Alg Na 75 mg	F1 (%) C 150 mg	الزمن (h)
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.68 ± 56.14	1.56 ± 50.40	2.01 ± 55.97	2.65 ± 37.60	1.01 ± 105.26	1.613 ± 38.01	2.14 ± 74.51	0.81 ± 38.83	1
	33.60 ± 90.66	2.36 ± 66.55	1.36 ± 67.86	2.23 ± 43.10	2.38 ± 135.27	1.26 ± 85.50	1.56 ± 92.71	1.80 ± 74.83	2
	0.85 ± 92.79	1.38 ± 90.58	1.05 ± 83.12	1.62 ± 2.75	2.23 ± 173.24	1.65 ± 107.39	1.01 ± 104.69	1.03 ± 100.45	3

1.66 ± 101.82	2.06 ± 98.21	1.63 ± 94.60	3.26 ± -22.01	1.94 ± 203.67	1.36 ± 123.22	1.32 ± 120.10	1.07 ± 148.31	4
2.20 ± 110.43	2.35 ± 106.49	1.18 ± 107.72	-	3.09 ± 227.37	2.26 ± 139.38	1.62 ± 134.70	3.34 ± 200.72	5
1.90 ± 118.30	2.23 ± 114.85	0.91 ± 120.51	-	2.95 ± 255.17	1.39 ± 155.86	2.37 ± 153.64	3.84 ± 244.43	6
2.30 ± 125.19	2.50 ± 120.19	1.06 ± 133.63	-	2.62 ± 272.72	2.51 ± 166.85	2.19 ± 164.06	1.76 ± 295.19	7
2.40 ± 132.73	2.47 ± 126.09	1.50 ± 144.79	-	1.35 ± 283.22	2.43 ± 174.88	2.67 ± 172.10	4.83 ± 345.62	8
1.77 ± 141.67	1.68 ± 136.01	2.62 ± 157.50	-	2.24 ± 295.19	1.91 ± 200.39	2.75 ± 185.14	4.75 ± 393.19	9
3.74 ± 161.19	2.72 ± 147.58	2.80 ± 182.26	-	2.57 ± 298.14	1.97 ± 218.35	1.85 ± 207.77	6.34 ± 490.12	10
2.62 ± 147.66	2.83 ± 143.80	1.24 ± 171.69	-	2.45 ± 289.86	2.09 ± 214.90	1.87 ± 190.88	2.55 ± 472.65	11
1.86 ± 138.64	2.70 ± 134.04	1.77 ± 168.90	-	2.11 ± 288.30	2.72 ± 206.54	1.81 ± 188.25	3.14 ± 471.01	12

لوحظ عند مقارنة الصيغة F1 (الحاوية فقط على الكاربوبول كبوليمير لصوق حيويًا) مع الصيغة F4 (الحاوية على ألجينات الصوديوم) أن الصيغة F1 حققت منسب انتاج مقداره 471.01% خلال 12 ساعة بينما الصيغة F4 حققت منسب انتاج مقداره 288.30% خلال 12 ساعة وبالتالي توجد زيادة هامة ($P < 0.05$) في قيمة منسب الانتاج عند الفاصل الزمني 12 ساعة. يعزى هذا إلى أن الكاربوبول عبارة عن بوليمير ذي سلاسل متشابكة تحتوي هذه السلاسل على مجموعات (COOH) والتي تكون عديمة الشحنة في الوسط الحمضي (وسط الدراسة)، فعند دخول الماء إلى داخل القالب تتميه هذه المجموعات وبالتالي تتشكل روابط هيدروجينية بينها وبين الماء، تؤدي هذه الروابط إلى انتاج وتمدد سلاسل الكاربوبول. أما انتاج مضغوطات الصيغة F4 يكون نتيجة لتشكيل حمض الألجيني من ألجينات الصوديوم في الوسط الحمضي (وسط الدراسة) الذي يسبب انتاج المضغوطة، ولكن في قوالب الألجينات تكون الروابط الهيدروجينية مع الماء أقل منها مقارنة مع قوالب الكاربوبول، بالإضافة إلى أن ألجينات الصوديوم تبدي ميلًا للذوبان في الماء أكثر من الكاربوبول وهذا ما يفسر انتاج بوليمير الكاربوبول في وسط حمضي بمعدل أكبر من بوليمير ألجينات الصوديوم [23,22,21].



الشكل 2. منسب الانتاج المئوي لمضغوطات الميتفورمين اللصوفة حيوية المحضرة وفق الصيغ المختلفة

لوحظ عند مقارنة الصيغة F2 مع الصيغة F3 أن زيادة كمية الكاربوبول بالنسبة لألجينات الصوديوم زادت من قيمة منسب الانتاج من 188.25% إلى 206.54% بشكل هام احصائياً ($P < 0.05$) عند زمن 12 ساعة وتفسر هذه الزيادة في منسب الانتاج كما مر سابقاً نتيجة لزيادة كمية الكاربوبول في الصياغة.

زيادة كمية المادة الدوائية في الصيغتين F7 و F8 إلى 300 ملغ (وبالتالي نقص كمية السواغات) تبين أن قيمتي منسب الانتاج كانتا 134.04% في الصيغة F7 و 138.64% في الصيغة F8 وهما أقل من قيمتي منسب الانتاج في الصيغتين F2 و F3 اللتين تحتويان على 250 ملغ مينفورمين، ويعود ذلك إلى تقليل كمية السواغات للصيغة حيويًا في الصياغة، وبالتالي قيم أقل لمنسب الانتاج.

توافقت هذه النتائج المتعلقة بنوع البوليمر للصوق حيويًا وبنسبته مع الدراسة التي أجراها الباحث Pranjal وزملاؤه عام 2012 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوقه حيويًا لـ Clarithromycin باستخدام بوليمرات الكاربوبول وألجينات الصوديوم.

أظهرت الصيغ الحاوية على ألجينات الصوديوم فقط كبوليمر لصوق حيويًا منسب انتاج مقداره 37.87% بعد 5 ساعات أما الصيغ الحاوية على الكاربوبول فقط كبوليمر لصوق حيويًا بنفس النسبة أظهرت منسب انتاج مقداره 43.75% بعد خمس ساعات، وعند زيادة كمية الكاربوبول في الصياغة من 115 ملغ إلى 130 ملغ زادت قيمة منسب الانتاج من 43.75% إلى 47.54%^[17].

لوحظ في الصيغة F5 (التي تحوي كروس كارميلوز الصوديوم بنسبة 33.4% بدلاً من ألجينات Na) أن منسب الانتاج زاد بعد ساعتين إلى 43.10% ثم بدأ بالانخفاض في الساعة الثالثة ليحقق فقط 2.75% حيث بدأت المضغوة تفتت ولم تحافظ على قوامها لتصبح قيمة منسب الانتاج في الساعة الرابعة -22.01% وبعدها تفتت المضغوة بشكل كامل، وتفسر هذه النتيجة بأن سلاسل بوليمر الكاربوبول لم تستطع الاستمرار بتشكيل الرابطة الهيدروجينية مع الماء بمرور الزمن ولم تستطع الحفاظ على الروابط المتشكلة أكثر من 4 ساعات وذلك نتيجة دور الكروس كارميلوز كمفكك قوي سرّع من تفكك المضغوة^[24].

توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجراها الباحث Ramji وزملاؤه عام 2009 حيث قاموا بتحضير مضغوطات طافية لـ Ciprofloxacin باستخدام بوليمرات كروس كارميلوز الصوديوم وجليكولات النشاء الصودي وهيدروكسي بروبيل ميتيل السللوز والكروس بوفيدون. أظهرت نتائج منسب الانتاج أنه عند مشاركة الكروس كارميلوز مع هيدروكسي بروبيل ميتيل السللوز حقق انتاج أقل من مشاركة باقي السواغات مع هيدروكسي بروبيل ميتيل السللوز، كما أن هذه الصيغة وصلت إلى حدها الأعظمي بالانتاج بعد ما يقارب 180 دقيقة فقط^[25].

بمقارنة الصيغة F5 (التي تحوي مشاركة بين الكاربوبول وكروس كارميلوز الصوديوم بنسبة 66.6% / 33.4%) مع الصيغة F6 (التي تحوي مشاركة بين الكاربوبول بنسبة 66.6% وألجينات الصوديوم بنسبة 16.66% والكروس كارميلوز بنسبة 16.66%)، تبين أن منسب الانتاج في الصيغة F6 وصل إلى قيمة 171.69% عند 11 ساعة ثم انخفض إلى 168.90% في الساعة الأخيرة مع الحفاظ نوعاً ما على شكل القالب دون حدوث تفتت كبير ويعود ذلك إلى تقليل كمية الكروس كارميلوز التي لم تسمح للمضغوة بالتفتت، بالإضافة لوجود بوليميري الكاربوبول وألجينات الصوديوم بشكل خاص في الصياغة واللذان سماها بالحفاظ على البنية المتميّه المنتجة.

2.2. زمن وقوة الالتصاق الحيوي Mucoadhesion Time & Strength

يبين الجدول رقم 6 نتائج اختبار زمن وقوة الالتصاق الحيوي لمختلف المضغوطات المحضرة وفق الصيغ المختلفة حيث أن قوة الالتصاق المخاطي تراوحت بين 8.13 و 27.33 غ وزمن الالتصاق الحيوي تراوح بين 1.35 و < 9 ساعات وفي كثير من الدراسات اعتبر الزمن < 6 ساعات جيداً لترشيح المضغوطات لأن تكون لصوقة حيويًا^[29,28,27,26].

الجدول (6): زمن وقوة الالتصاق الحيوي (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري) (n=3)

الصيغة	قوة الالتصاق المخاطي (غ)	قوة الالتصاق (نيوتن)	قوة الرابطة (نيوتن / م ²)	نصف قطر المضغوطة (مم)	زمن الالتصاق الحيوي (ساعة)
F1	0.62 \pm 27.33	0.006 \pm 0.268	0.19 \pm 8.48	10.02	< 9 ساعات
F2	0.65 \pm 17.66	0.006 \pm 0.173	0.19 \pm 5.486	10.02	< 9 ساعات
F3	0.23 \pm 21.16	0.002 \pm 0.207	0.07 \pm 6.57	10.02	< 9 ساعات
F4	0.2 \pm 12.26	0.002 \pm 0.120	0.06 \pm 3.809	10.02	0.102 \pm 2.14
F5	0.33 \pm 8.13	0.003 \pm 0.079	0.105 \pm 2.52	10.02	0.14 \pm 1.35
F6	0.37 \pm 11.5	0.003 \pm 0.112	0.11 \pm 3.57	10.02	0.209 \pm 8
F7	0.29 \pm 14.1	0.002 \pm 0.138	0.09 \pm 4.37	10.02	0.11 \pm 6.50
F8	0.41 \pm 15.46	0.004 \pm 0.151	0.12 \pm 4.803	10.02	0.31 \pm 7.55

عند مقارنة مضغوطات الصيغة F1 مع مضغوطات الصيغة F4 نلاحظ أن الصيغة F1 حققت زمن وقوة التصاق حيوي أكبر من الصيغة F4 وتفسر هذه النتيجة بأن بوليمرات الكاربوبول هي بوليمرات أيونية صناعية ذات وزن جزيئي مرتفع من حمض الإكريلي تحتوي على أكثر من 52-68% من المجموعات الكربوكسيلية (COOH). هذه المجموعات ترتبط بمستقبلات محددة موجودة على الغشاء المخاطي بروابط ثنائية غير تساهمية هي الروابط الهيدروجينية كما أن لزوجة هذه البوليمرات المرتفعة وطبقة الهلام المتشكلة على سطحها بعد ترطيبها بالماء قادرة على الالتصاق بالسطح الظاهري للأنسجة المخاطية عن طريق تشكيل رابطة قوية معها مما يعزز الالتصاق الحيوي^[30]. بينما الجينات الصوديوم هي بوليمرات طبيعية أيونية سلسلتها خطية تحتوي على جزء من وظائف الكربوكسيل التي تسبب الارتباط بروابط هيدروجينية مع الغشاء المخاطي، ولكن هذه الروابط أقل من الروابط المتشكلة بين بوليمير الكاربوبول والغشاء المخاطي لأنها تحتوي على مجموعات COOH أقل من بوليمير الكاربوبول. كما أن اللزوجة الواقعة لأجينات الصوديوم أقل من تلك الواقعة للكاربوبول، وفي الوسط الحمضي (الوسط المعدي) تقل مرونة سلاسل الأجنات أي أنها لا تتفتح كثيراً ولا تحدث كثيراً من التشابك مع الغشاء المخاطي مما يحد من قدرتها للصوفة حيوية في الوسط الحمضي^[32,31].

عند مقارنة مضغوطات الصيغة F2 مع مضغوطات الصيغة F3 نلاحظ أن كلا الصيغتين حققتا زمن التصاق حيوي أكبر من 9 ساعات، ولكن تفوقت مضغوطات الصيغة F3 في قوة الالتصاق وقوة الرابطة عن مضغوطات الصيغة F2 وذلك بسبب زيادة كمية الكاربوبول في الصياغة مما يؤدي كما مر سابقاً إلى قوة أكبر في الالتصاق مع الغشاء المخاطي وهذا يتبين أيضاً عند دراسة مضغوطات الصيغتين F7 و F8 حيث أنهما حققتا زمن التصاق حيوي وقوة التصاق وقوة رابطة أقل من مضغوطات الصيغتين F2 و F3 وذلك بسبب زيادة كمية المينفورمين إلى 300 ملغ وبالتالي نقصان كمية السواغات فتقل معها قوة وزمن الالتصاق الحيوي.

عند مقارنة النتائج في الصيغة F7 مع الصيغة F8 نلاحظ أن مضغوطات الصيغة F8 حققت زمن التصاق 7.55 ساعة وقوة التصاق وقوة رابطة أكبر من الصيغة F7 وهذا يعود أيضاً إلى زيادة كمية الكاربوبول في صياغة مضغوطات الصيغة F8 مقارنة مع الصيغة F7.

توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجرتها الباحثة Iman وزملاؤها عام 2013 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوفة شديداً لـ Promethazine HCl باستخدام بوليمرات الكاربوبول 940p والجينات الصوديوم وكاربوكسي ميثيل سللوز الصوديوم وهيدروكسي بروبيل ميثيل السللوز، حيث أظهرت النتائج أنه بزيادة كمية الكاربوبول بالنسبة إلى كمية

الجينات الصوديوم تزداد مدة الالتصاق الحيوي من سبع ساعات إلى ما يقارب 10 ساعات وتزداد معها قوة الالتصاق الحيوي من 0.15 نيوتن إلى 0.19 نيوتن^[33].

عند دراسة نتائج الصيغة F5 نلاحظ أن إدخال سواغ كروس كارميلوز الصوديوم في الصياغة لم يحقق زمن التصاق وقوة التصاق جديدين، وبمقارنة نتائج الصيغة F5 مع الصيغة F6 نلاحظ أن تقليل كمية كروس كارميلوز الصوديوم وإدخال الجينات الصوديوم بالإضافة لوجود الكاربوبول في الصياغة (الصيغة F6) زاد بشكل ملحوظ من زمن وقوة الالتصاق الحيوي. نفس هذه النتيجة بأن سلاسل بوليمير كروس كارميلوز الصوديوم لا تتمتع بالمرونة الكافية نتيجة الارتباط المتصالب فيما بينها مما يقلل من قدرة هذه السلاسل على التداخل والتشابك مع الغشاء المخاطي، كما أن منسوب الانتاج القليل لهذه الصيغة يؤدي إلى مساحة غير كافية للتداخل والارتباط مع الغشاء المخاطي^[32].

توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجراها الباحث Han-Gon Choi وزملاؤه عام 2000 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوقة شديداً لـ Omeprazole باستخدام بوليمرات الجينات الصوديوم وهيدروكسي بروبيل ميتيل السللوز ولزيادة تحرر الأومبيرازول من المضغوطات تمت مشاركة السواغات مع كروس كارميلوز الصوديوم ولكن عند إدخاله في الصياغة لاحظ الباحثون أن زيادة تركيز كروس كارميلوز الصوديوم تنقص بشكل كبير قوة الالتصاق الحيوي^[34].

3.2 اختبار الانحلال في الزجاج In-vitro dissolution test

يبين الجدول 7 النسبة المئوية المتحررة من مضغوطات الميتفورمين هيدروكلورايد خلال الزمن. أظهرت النتائج اختلاف النسبة المئوية المتحررة باختلاف نوع ونسبة السواغات للصوقة حيوياً الداخلة في تركيب المضغوطات كما هو مبين في الشكلين 3 و4.

الجدول (7): النسبة المئوية المتحررة من مضغوطات الميتفورمين هيدروكلورايد خلال الزمن (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري)

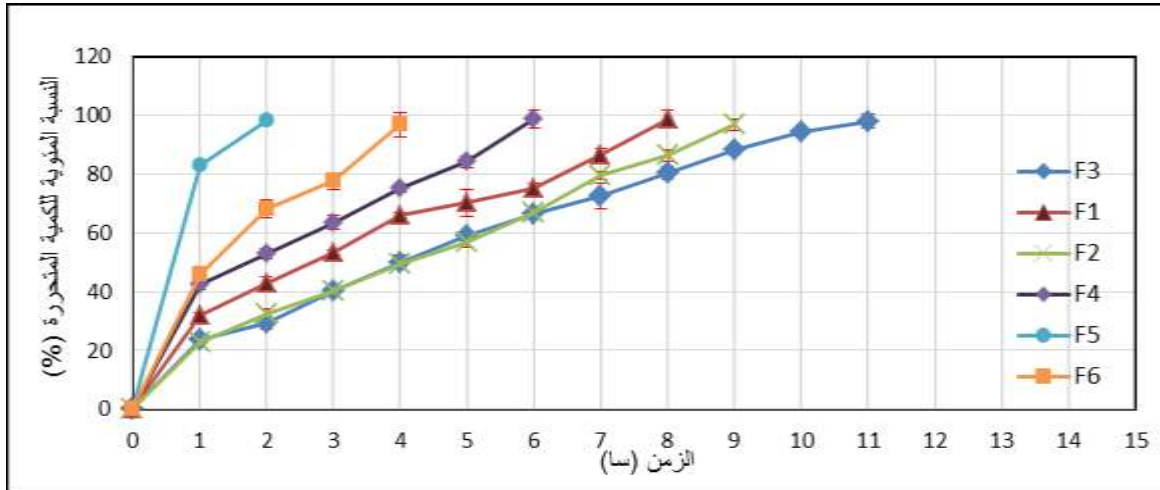
F8 (%) C 75 mg Alg Na 25 mg	F7 (%) C 50 mg Alg Na 50 mg	F6 (%) C 100 mg CC Na 25 mg Alg Na 25 mg	F5 (%) C 100 mg CC Na 50 mg	F4 (%) Alg Na 150 mg	F3 (%) C 100 mg Alg Na 50 mg	F2 (%) C 75 mg Alg Na 75 mg	F1 (%) C 150 mg	الصيغة الزمن (h)
1.28 ± 39.07	1.81 ± 43.65	2.01 ± 45.92	1.12 ± 82.87	1.58 ± 39.38	1.82 ± 23.51	1.53 ± 22.72	1.12 ± 31.90	1
1.32 ± 49.57	2.13 ± 52.21	3.20 ± 68.15	1.21 ± 98.07	1.62 ± 52.95	2.07 ± 29.34	1.85 ± 32.42	2.28 ± 42.70	2
0.99 ± 59.16	1.24 ± 61.39	2.88 ± 77.64	-	2.23 ± 63.58	1.66 ± 40.11	0.91 ± 40.33	0.74 ± 53.38	3
2.31 ± 79.55	1.78 ± 74.33	4.01 ± 96.83	-	1.35 ± 75.29	2.30 ± 50.06	0.92 ± 49.35	0.88 ± 65.88	4
2.11 ± 85.25	1.30 ± 96.32	-	-	1.81 ± 84.15	1.57 ± 58.83	1.74 ± 56.64	4.55 ± 70.23	5
1.05 ± 97.72	-	-	-	3.15 ± 98.72	1.20 ± 66.58	0.62 ± 66.93	1.88 ± 74.94	6
-	-	-	-	-	4.34 ± 72.48	1.31 ± 79.55	2.40 ± 86.33	7
-	-	-	-	-	2.17 ± 80.42	2.12 ± 86.32	2.93 ± 98.82	8
-	-	-	-	-	1.03 ± 88.23	1.91 ± 96.83	-	9
-	-	-	-	-	1.46 ± 94.44	-	-	10
-	-	-	-	-	2.45 ± 98.01	-	-	11

▪ تأثير البوليمير اللصوق حيوياً على تحرر الميتفورمين هيدروكلورايد

بمقارنة الصيغة F1 (الحاوية على الكاربوبول) مع الصيغة F4 (الحاوية على ألجينات Na) نلاحظ أن الصيغة F1 حررت 98.82% من المادة الفعالة خلال 8 ساعات (وحررت 74.94% خلال 6 ساعات) بينما الصيغة F4 حررت 97.72% من المادة الفعالة خلال 6 ساعات (الشكل 3)، أي أن الكاربوبول قادر على إطالة تحرر المادة الدوائية بشكل هام ($P < 0.05$) بالمقارنة مع ألجينات الصوديوم. يعزى هذا إلى أن ألجينات الصوديوم عبارة عن بوليمرات طبيعية المنشأ ذات سلاسل بوليميرية خطية، بينما الكاربوبول عبارة عن بوليمرات صناعية ذات وزن جزيئي مرتفع من

حمض الأكريلي، وذات سلاسل بوليميرية متشابهة هذا التشابك بين سلاسل البوليمير قادر على احتباس المادة الدوائية فترة أطول من السلاسل الخطية [35].

توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجراها الباحث Yashavant وزملاؤه عام 2014 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوقية شديداً لـ Simvastatin باستخدام بوليمرات الكاربوبول 940 وألجينات الصوديوم. أظهرت الصيغ الحاوية على الجينات الصوديوم تحراً للمادة الدوائية بنسبة 88.79% خلال 6 ساعات أما الصيغ الحاوية على الكاربوبول 940 بنسبة النسبة أظهرت احتفاظاً أكبر بالمادة الدوائية حيث انه لم تتحرر نفس النسبة من الدواء خلال 6 ساعات [36].



الشكل 3. النسبة المئوية المتحررة للميترمين هيدروكلورايد من مختلف المضغوطات اللصوقية حيوية بالنسبة للزمن (F6 ← F1)

■ تأثير مشاركة البوليمرات اللصوقية حيوية على تحرر الميترمين هيدروكلورايد

عند مشاركة الكاربوبول 940p والجينات الصوديوم بنسبة 50/50 من كمية السواغات اللصوقية حيوية (الصيغة F2) أظهرت النتائج زيادة مدة تحرر الميترمين هيدروكلورايد حتى 9 ساعات، أي أن هذه المشاركة زادت من زمن تحرر المادة الدوائية بمرور الزمن بشكل هام ($P < 0.05$) بالمقارنة مع الصيغة F1 الحاوية على الكاربوبول فقط (الشكل 3). تفسر إطالة التحرر الناتجة عن مشاركة بوليمير الكاربوبول 940p وألجينات الصوديوم إلى التداخل الحاصل بين سلاسل البوليمرات، حيث ينتج عن هذا التداخل تكوين شبكة بوليميرية متصالبة ومشابكة تحتفظ فيها كل شبكة بوليميرية بخصائصها الفردية بالإضافة إلى زيادة صلابة ومتانة شبكة البوليمرات المتداخلة نتيجة التأثيرات المتأثرة فيما بينهما [37].

عند زيادة كمية بوليمير الكاربوبول 940p من 50% إلى 66.6% من كمية السواغات والمشاركة مع ألجينات الصوديوم بنسبة 33.4% (الصيغة F3) أظهرت النتائج إطالة في تحرر الميترمين هيدروكلورايد تصل حتى 11 ساعة، وبالتالي زيادة كمية الكاربوبول بالنسبة لألجينات الصوديوم زادت من مدة تحرر الدواء بشكل هام ($P < 0.05$) بالمقارنة مع الصيغة F2. تفسر إطالة التحرر عند زيادة كمية الكاربوبول بالنسبة لكمية الجينات الصوديوم بلزوجة الكاربوبول الأعلى من لزوجة ألجينات الصوديوم وعند زيادة كمية الكاربوبول بالنسبة لألجينات Na تزداد لزوجة الطبقة السطحية للمضغوظة في وسط الانحلال مما يسبب صعوبة أكبر في تحرر الدواء مع مسار انتشاري أطول للدواء ومنه إطالة التحرر [38].

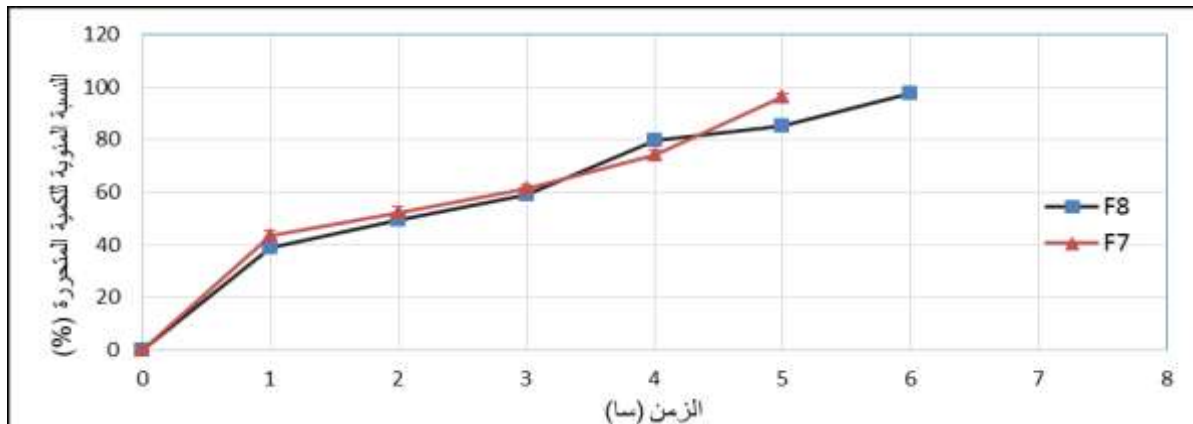
توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجراها الباحث Sellappan وزملاؤه عام 2013 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوقة شدقياً لـ Glipizide باستخدام بوليمرات الكاربوبول 940 وألجينات الصوديوم. لاحظ الباحثون أن الصيغ الحاوية على مشاركة بين الكاربوبول 940 وألجينات الصوديوم بنفس النسبة تبدي تحرراً للمادة الفعالة بنسبة 90.58% خلال 12 ساعة أما بزيادة كمية الكاربوبول 940 الى ضعف كمية ألجينات الصوديوم لوحظ أن الكمية المتحررة من المادة الدوائية نقصت إلى 72.35% خلال 12 ساعة [38].

يلاحظ أيضاً أن الصيغة F5 لم تقاوم وسط الانحلال حيث تفككت وحررت المادة الدوائية خلال زمن مقداره ساعتين فقط، ويعود ذلك الى دور الكروس كارميلوز كمفكك سريع ومشكل للقنوات بالإضافة لاستخدامه في تعزيز تحرر المادة الدوائية من المضغوطات مما أدى الى عدم مقاومة سلاسل البوليمير لوسط الانحلال وعدم الاحتفاظ بالمادة الدوائية [40,39].

عند تقليل نسبة الكروس كارميلوز من 33.34% الى 16.66% وتحقيق مشاركة مع ألجينات الصوديوم بنسبة 16.66% (الصيغة F6) أظهرت المضغوطة مقاومة أكبر لوسط الانحلال واحتفاظ أكبر بالمادة الدوائية وصل الى 4 ساعات ويعود ذلك إلى أن تقليل كمية كروس كارميلوز الصوديوم ومشاركة ألجينات الصوديوم في الصياغة زادت من مدة تحرر المادة الدوائية بشكل هام ($P < 0.05$) مع مرور الزمن مقارنة مع الصيغة F5 وتعود زيادة مدة الاحتفاظ بالمادة الدوائية الى زيادة التشابك بين سلاسل بوليمير الكاربوبول والجنينات الصوديوم [37].

توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجراها الباحث Han-Gon Choi وزملاؤه عام 2000 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوقة شدقياً لـ Omeprazole باستخدام بوليمرات ألجينات الصوديوم وهيدروكسي بروبيل ميتيل السللوز وكروس كارميلوز الصوديوم ولزيادة تحرر الـ Omeprazole من المضغوطات تم استخدام الكروس كارميلوز كمفكك قوي [30].

عند زيادة كمية الميتمفورمين من 250 ملغ الى 300 ملغ وتحقيق مشاركة بين الكاربوبول وألجينات الصوديوم بنسبة 50/50 من كمية السواغات اللصوقة حيويًا (الصيغة F7) أظهرت النتائج تحرراً للمادة الدوائية خلال مدة زمنية تصل الى 5 ساعات (الشكل 4). يعود نقصان الزمن اللازم لتحرر المادة الدوائية إلى نقصان كمية البوليمير اللصوق حيويًا في الصيغة حيث أن تركيز البوليمير اللصوق حيويًا يؤثر على مدى تحرر المادة الفعالة فبنقصان تركيز البوليمير اللصوق حيويًا تنقص فعالية البوليمير في احتباس المادة الدوائية ومن الممكن أن تتغير آلية تحرر الدواء من آلية الانتشار بين سلاسل البوليمير إلى تآكل طبقة البوليمير [41].



الشكل 4. النسبة المئوية المتحررة للميتمفورمين وهيدروكلوريد من مضغوطات الصيغتين F7 و F8 بالنسبة للزمن

عند زيادة كمية الكاربوبول إلى 75% من كمية السواغات وتحقيق المشاركة مع ألجينات الصوديوم بنسبة 25% من كمية السواغات مع الحفاظ على 300 ملغ ميتفورمين (الصيغة F8) اظهرت النتائج ان المادة الدوائية تحررت خلال مدة زمنية تصل الى 6 ساعات أي أن زيادة كمية الكاربوبول بالنسبة لألجينات الصوديوم زادت من مدة تحرر الدواء بمرور الزمن بشكل هام ($P < 0.05$) بالمقارنة مع الصيغة F7 (الشكل 4). تفسر إطالة التحرر عند زيادة كمية الكاربوبول بالنسبة لكمية ألجينات الصوديوم بأن لزوجة الكاربوبول اعلى من لزوجة ألجينات الصوديوم^[38].

توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجرتها الباحثة Luana وزملاؤها عام 2013 حيث قاموا بتحضير مضغوطات لصوفة تحت اللسان لـ Carbamazepine باستخدام بوليمرات هيدروكسي ايتيل السلولز وهيدروكسي بروبيل ميتيل السلولز والكاربوبول 940 ولاحظوا أنه بنقصان كمية الكاربوبول 940 تزداد كمية المادة الدوائية المتحررة وذلك لأنه بإمهاء الكاربوبول 940 تزداد اللزوجة وبزيادة تركيزه تزداد اللزوجة ويزداد احتباس الدواء ضمن شبكة البوليمير^[42].

4.2,3 دراسة نماذج حركيات التحرر للصيغ المحضرة في الزجاج *In-vitro drug release kinetic studies*

يوضح الجدول 8 قيم معاملات r^2 المستخدمة لتحديد نماذج حركيات تحرر الميتفورمين هيدروكلورايد من الصيغ المحضرة المختلفة.

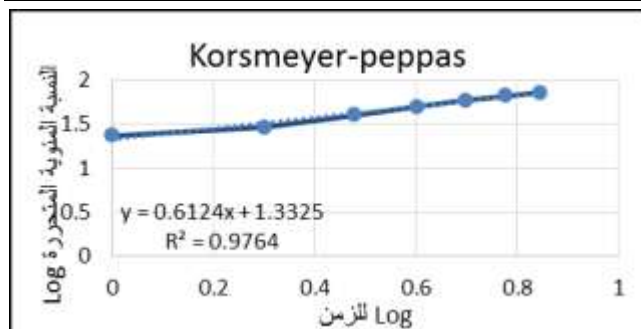
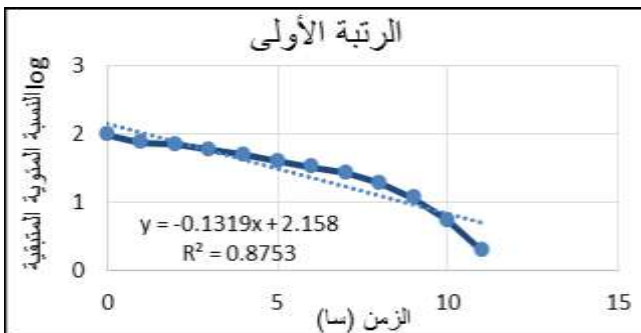
الجدول (8): نتائج دراسة نماذج حركيات التحرر لمضغوطات الميتفورمين هيدروكلورايد للصيغة حيوية

الصيغة	r_0^2	r_1^2	$r_{Higuchi}^2$	$r_{Korsmeyer}^2$	قيمة n
F1	0.9847	0.7094	0.9783	0.9898	0.5082
F2	0.9803	0.9409	0.9693	0.9918	0.5931
F3	0.9914	0.8719	0.9898	0.9764	0.6124
F4	0.9966	0.9823	0.9848	0.9959	0.4604
F5	1	1	1	1	0.2429
F6	0.9795	0.8551	0.9817	0.9868	0.5176
F7	0.9564	0.7478	0.904	0.9086	0.4612
F8	0.9844	0.8356	0.9692	0.9363	0.4822

يلاحظ من خلال دراسة قيم r^2 الناتجة عن نماذج التحرر المختلفة من صيغ المضغوطات للصيغة حيوية المحضرة أن الصيغ F1، F2، F3، F4، F7، F8 تحرر الميتفورمين بحركية من الرتبة صفر حيث تراوحت قيم r^2 بين (0.9546 و 0.9966) ويشير هذا النموذج إلى أن تحرر الميتفورمين هيدروكلورايد يعتمد على الزمن فقط بشكل مستقل عن التركيز مع العلم أن الفروق في الصيغ F1 ← F4 كانت قليلة عند المقارنة بين الرتبة صفر ونموذج Higuchi. تم تطبيق بيانات التحرر في الزجاج على معادلة Korsmeyer-Peppas وإيجاد قيمة أس الانتشار n والذي يمثل ميل معادلة هذا النموذج وذلك من أجل التحقق من الآلية التي يتحرر وفقها الدواء من المضغوطات. أظهرت جميع الصيغ خطية جيدة ($r^2 = 0.9086 - 0.9959$) وتراوحت قيم n في جميع الصيغ ماعدا الصيغة F5 بين 0.4604 و 0.6124 مما يؤكد أن تحرر الميتفورمين هيدروكلورايد من القوالب يتبع *anomalous transport* (non-Fickian diffusion) أي أن هناك مشاركة بين آليتي انتشار الدواء عبر الطبقة الهلامية واسترخاء القالب.

يلاحظ في الصيغة F5 (مشاركة بين الكاربوبول 940p وكروس كارميلوز الصوديوم) أن قيمة أس الانتشار تساوي $0.45 > 0.2429$ مما يدل على أن تحرر الدواء من هذه الصيغة يتم وفق Fickian Diffusion أي أن الآلية هي انتشار الدواء فقط والذي يمكن تفسيره بأن السماكة القليلة لطبقة الهلام الناتجة عن مشاركة الكاربوبول مع الكروس كارميلوز ساعدت بالدخول السريع والسهل لوسط الانحلال ضمن الفراغات المتشكلة في الطبقة الهلامية إضافة إلى التركيز المرتفع من الكروس كارميلوز الذي كما ذكر سابقاً ساهم بتشكيل قنوات سرعت من دخول وسط الانحلال وتفكك سريع للمضغوظة^[34] وبالتالي سيطرة آلية الانتشار على تحرر المينفورمين هيدروكلورايد من مضغوظات هذه الصيغة وبالتالي يتوفر الوقت الكافي ليتم استرخاء السلاسل البوليميرية.

يلاحظ أن الصيغة F6 (مشاركة بين الكاربوبول 940p وكروس كارميلوز الصوديوم وألجينات الصوديوم) أبدت تحرر المينفورمين أقرب إلى نموذج Higuchi وأن قيمة أس الانتشار زادت إلى 0.5176 حيث زاد دور تآكل الطبقة الهلامية المتشكلة إلى جانب انتشار الدواء ويعزى ذلك إلى أن استخدام مزيج من بوليميري الكاربوبول وألجينات الصوديوم سبب زيادة هامة في لزوجة طبقة الهلام لتتغلب هنا آلية استرخاء وتآكل سلاسل البوليمير في ضبط تحرر الدواء وكذلك الصيغتان F2 و F3 اللتان تحويان مشاركة بين الكاربوبول وألجينات الصوديوم تبيان قيم $n=0.5931$ و 0.6124 على الترتيب، وأبدت الصيغتان F7 و F8 كذلك تحرراً مضبوطاً بالانتشار مع الاسترخاء نتيجة مشاركة الكاربوبول مع ألجينات الصوديوم وكانت $n=0.4612$ و 0.4822 وهما أقل من n التابعة لـ F2 و F3 وذلك نتيجة لنقص كمية الكاربوبول وألجينات الصوديوم في F7 و F8 مقارنة مع F2 و F3^[38].



الشكل 5. مخططات حرائك تحرر المينفورمين هيدروكلورايد من المضغوظات المحضرة وفق الصيغة F3

الاستنتاجات والتوصيات

- تم تحضير مضغوطات لصوقه حيويًا للميتفورمين هيدروكلورايد باستخدام بوليمرات الكاربوبول 940p وألجينات الصوديوم وكروس كارميلوز الصوديوم وتم إجراء الفحوص الروتينية والفحوص الخاصة بالالتصاق الحيوي على جميع الصيغ المحضرة وتبين بعد دراسة تأثير اختلاف عوامل الصياغة على خواص المضغوطات الناتجة ما يلي:
- ازداد منسب الانتباج وزمن وقوة الالتصاق الحيوي بزيادة تركيز بوليمير الكاربوبول 940p بالنسبة لباقي السواغات (الصيغتان F3 و F8).
 - ازدادت مدة تحرر المادة الدوائية عند مشاركة بوليمير الكاربوبول مع ألجينات الصوديوم (F2 و F3) وعند زيادة نسبة الكاربوبول بالنسبة لألجينات الصوديوم (الصيغة F3).
 - لم يحقق سواغ كروس كارميلوز الصوديوم نتائج جيدة في قوة وزمن الالتصاق الحيوي ولا حتى في إطالة تحرر المادة الدوائية (الصيغتان F5 و F6).
 - أظهرت الصيغ المحضرة نماذج تحرر مختلفة كانت أقرب الى الرتبة صفر (الصيغ F1 و F2 و F3 و F4 و F5 و F7 و F8) ونموذج Higuchi (الصيغة F6).
 - حققت الصيغة F3 أفضل إطالة لتحرر للميتفورمين هيدروكلورايد كما حققت أكبر قوة التصاق حيوي مقارنة مع باقي الصيغ وكان زمن الالتصاق الحيوي جيد جداً (< 9 ساعات).

Reference

1. Ashok, K. P., & Damodar, K. S. *Effect of hydrophilic and hydrophobic polymers and fillers on controlled release matrix tablets of acyclovir. Der Pharm Sinica*, 4, (2013), 143-50.
2. Ankit, B., Rathore, R. P. S., Tanwar, Y. S., Gupta, S., & Bhaduka, G. *Oral sustained release dosage form: an opportunity to prolong the release of drug. IJARPB*, 3(1), (2013), 7-14.
3. Dixit, N., Maurya, S. D., & Sagar, B. P. *Sustained release drug delivery system. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 1(3), (2013), 305.
4. Enayatifard, R., Saeedi, M., Akbari, J., & Tabatabaee, Y. H. *Effect of hydroxypropyl methylcellulose and ethyl cellulose content on release profile and kinetics of diltiazem HCl from matrices. Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(5), (2009), 425-432
5. Usman, M., Ali, I., Bibi, H., Iqbal, J., & Iqbal, K. *Preparation and evaluation of controlled release tablets containing mefenamic acid. Clin Exp Pharmacol*, 2(107), (2012), 2161-1459.
6. Parashar, T., Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C., & Gupta, A. *Novel oral sustained release technology: a concise review. International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 2(2), (2013), 262-269.
7. Mahajan, P., Mahajan, S. C., & Mishra, D. K. *Valsartan release from sustained release matrix tablet and effect of cellulose derivatives. International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(1), (2011), 521-530.
8. Shaikh, R., Singh, T. R. R., Garland, M. J., Woolfson, A. D., & Donnelly, R. F. *Mucoadhesive drug delivery systems. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), (2011), 89.
9. Singh, R., Sharma, D., & Garg, R. *Review on mucoadhesive drug delivery system with special emphasis on buccal route: an important tool in designing of novel controlled drug delivery system for the effective delivery of pharmaceuticals. J Dev Drugs*, 6(01), (2017), 1-12.
10. GHORPADE, P., & KAMBLE, S. *Review on-gastroretentive drug delivery system. Asian Journal of Pharmacy and Life Science ISSN*, (2014), 2231, 4423.
11. Ghumman, S. A., Noreen, S., & tul Muntaha, S. *Linum usitatissimum seed mucilage-alginate mucoadhesive microspheres of metformin HCl: Fabrication, characterization and evaluation. International journal of biological macromolecules*, 155, (2020), 358-368.

12. Kouser, H., & Code, Q. R. *Formulation and in vitro evaluation of Metformin HCl mucoadhesive tablets for NIDDM. International Journal of Biomedical and Advance Research.* 9(1), (2018), 06-12.
13. Gioumouxouzis, C. I., Baklavaridis, A., Katsamenis, O. L., Markopoulou, C. K., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., & Fatouros, D. G. *A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 120, (2018), 40-52.
14. Trittler, R. *New stability studies for fludarabine according to the European Pharmacopoeia 7.0. European Journal of Oncology Pharmacy,* (2012), Volume, 6, 1.
15. Aulton, M. E., & Taylor, K. (Eds.). *Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines. Elsevier Health Sciences,* (2013).
16. Buschmüller, C., Wiedey, W., Döschner, C., Dressler, J., & Breitzkreutz, J. *In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 69(1), (2008). 380-387.
17. Singh, P. K., Shukla, V. K., Easwari, T. S., Kumar, S. A. N. J. O. O., Chaudhary, R. A. M. K. U. M. A. R., & Saraswat, S. *Formulation development and evaluation of mucoadhesive oral dosage form containing clarithromycin using different mucoadhesive polymers. Int. J. Pharm. Sci. Health Care,* 2(2), (2012), 159-171.
18. Gopika V.S, Ganesh Sanker.S, M.A Kuriachan. *Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Gastroretentive Matrix Tablet of an Antiulcer Drug. International journal of pharmacy and pharmaceutical research,* Vol:13, (2018), 214-238.
19. MohitBasotra, A. K. Y., Singh, S. K., Gulati, M., Ghai, D., Rathee, H., Kumar, B., & Narang, R. *Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Tablet of Cisplatin. Journal of Pharmacy Research,* 11(7), (2017), 798-806.
20. Ramteke, K. H., Dighe, P. A., Kharat, A. R., & Patil, S. V. *Mathematical models of drug dissolution: a review. Sch. Acad. J. Pharm,* 3(5), (2014), 388-396.
21. Yusif, R. M., Hashim, I. I. A., Mohamed, E. A., & Badria, F. A. E. *Gastroretentive matrix tablets of boswellia oleogum resin: preparation, optimization, in vitro evaluation, and cytoprotective effect on indomethacin-induced gastric ulcer in rabbits. Aaps Pharmscitech,* 17(2), (2016), 328-338.
22. Kadivar, A., Kamalidehghan, B., Javar, H. A., Davoudi, E. T., Zaharuddin, N. D., Sabeti, B., & Noordin, M. I. *Formulation and in vitro, in vivo evaluation of effervescent floating sustained-release imatinib mesylate tablet. PloS one,* 10(6), (2015), 1-23.
23. Kumar, B. P., Kavitha, P., & Devi, K. J. *Formulation design and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of nitroglycerin. Int J Pharm Pharm Sci,* Vol 6, Issue 7, (2014), 251-259.
24. Bisharat, L., AlKhatib, H. S., Muhaisen, S., Quodbach, J., Blaibleh, A., Cespi, M., & Berardi, A. *The influence of ethanol on superdisintegrants and on tablets disintegration. European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 129, (2019), 140-147.
25. Arza, R. A. K., Gonugunta, C. S. R., & Veerareddy, P. R. *Formulation and evaluation of swellable and floating gastroretentive ciprofloxacin hydrochloride tablets. Aaps Pharmscitech,* 10(1), (2009), 220-226.
26. Paul, Y., Kumar, S., & Sehwat, K. P. *Design, development and characterization of mucoadhesive tablets of atenolol. Int J Pharm Bio Sci,* 3(1), (2012), 383-395.
27. Yousif, N. Z., Mahmood, S. Z., & Salman, Z. D. *Solubility enhancement, formulation and evaluation of furosemide stomach specific mucoadhesive tablet. Sci Rev Res,* 40, (2016), 258-65.
28. Anisuzzman, M., Islam, S., Arif-Ur-Rashid, A. H. M., Alam, M. N., & Acharzo, A. K. *Formulation development and evaluation of bio-adhesive carbopol 974p nf polymer matrix based sustained release Gliclazide tablet. International research journal of pharmacy,* 8 (4), (2017), 28-34.
29. Sonani, N. G., Hiremath, S. P., Dasankoppa, F. S., Jamakandi, V. G., & Sreenivas, S. A. *Design and evaluation of gastroretentive mucoadhesive cephalixin tablets. Pharmaceutical development and technology,* 15(2), (2010), 178-183.

30. Rhushikesh, S., & Suresh, S. *A Review on Mucoadhesive Drug Delivery System. Int. J. Res. Anal. Rev*, 7, (2020), 793-808.
31. Phan, T. Q., Tran, P. H., & Tran, T. T. *The relationship between mucoadhesive polymers and surface coating in tablets for the controlled colonic delivery of a poorly water-soluble drug. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(2), (2020), 545-553.
32. Chatterjee, B., Amalina, N., Sengupta, P., & Mandal, U. K. *Mucoadhesive polymers and their mode of action: A recent update. Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(05), (2017), 195-203.
33. Jaffar, I. S., & Maraie, N. K. *Formulation and in vitro evaluation of buccal mucoadhesive tablets of promethazine HCl. Int J Pharm Sci Rev Res*, 24, (2014), 61-9.
34. Choi, H. G., Jung, J. H., Yong, C. S., Rhee, C. D., Lee, M. K., Han, J. H., ... & Kim, C. K. *Formulation and in vivo evaluation of omeprazole buccal adhesive tablet. Journal of controlled release*, 68(3), (2000), 405-412.
35. Rishi, P., Bhadoria, P. S., & Ramteke, S. *Preparation and characterization of sodium alginatecarbopol-934P based mucoadhesive microbeads. Der Pharmacia Lettre*, 3(5), (2011).
36. Chikate, Y. A., Chaudhari, K. P., Jadhao, U. T., Thakare, V. M., Tekade, B. W., & Patil, V. R. *Formulation and in-vitro evaluation of simvastatin buccoadhesive tablets. International journal of biopharmaceutics*, 4(3), (2014), 156-163.
37. Lohani, A., Singh, G., Bhattacharya, S. S., & Verma, A. *Interpenetrating polymer networks as innovative drug delivery systems. Journal of drug delivery*, (2014), 1-11.
38. Velmurugan, S., & Raghavarapu, K. K. *Formulation and in vitro evaluation of glipizide mucoadhesive buccal tablets. Int J Pharm Bio Sci*, 4(2), (2013), 594-607.
39. Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. *Handbook of pharmaceutical excipients. Libros Digitales-Pharmaceutical Press*, (2009).
40. Desai, P. M., Liew, C. V., & Heng, P. W. S. *Review of disintegrants and the disintegration phenomena. Journal of pharmaceutical sciences*, 105(9), (2016), 2545-2555.
41. Harnish, P., Panchal Dhrupesh, R., Upendra, P., Tushar, B. M. S., & Mayur, S. *Matrix type drug delivery system: A Review. Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1(3), (2011), 143-151.
42. Perioli, L., & Pagano, C. *Preformulation studies of mucoadhesive tablets for carbamazepine sublingual administration. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, (2013), 915-922.
43. Bakde, B., & Chandewar, A. *Design, development and optimization of famotidine gastroretentive drug delivery system. Der Pharmacia Lettre*, 3(6), (2011), 218-24.